

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук Лазебника  
Леонида Борисовича о научно-практической ценности диссертации  
Тополянской Светланы Викторовна «Особенности метаболических  
нарушений и субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом  
возрасте», представленной на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук по специальности:

### **3.1.18. Внутренние болезни**

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В качестве одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед современной медициной, рассматривают сердечно-сосудистые заболевания и, прежде всего, ишемическую болезнь сердца (ИБС). В связи с постарением населения многих стран, в том числе и Российской Федерации, в медицинской практике отмечено заметное увеличение больных ИБС, особенно в старших возрастных групп. Следует иметь в виду, что в пожилом и старческом возрасте не только накапливаются различные заболевания, но и меняется их течение. Так, для больных старческого возраста с избыточной массой тела довольно характерно увеличение продолжительности жизни и более благоприятный прогноз, по сравнению с лицами среднего возраста.

Вместе с тем старение сопряжено с повышением уровня провоспалительных медиаторов в крови. Этот феномен сопровождается возрастанием риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, потерей мышечной массы и старческой астенией, а в конечном счете ростом смертности и инвалидности пациентов старческого возраста. Развитие вышеуказанных состояний при ИБС в старческом возрасте может влиять на течение и прогноз заболевания и сказываться на эффективности проводимой терапии. Достаточно актуально поэтому изучение особенностей течения ИБС в старческом возрасте и у долгожителей, наряду с исследованием роли субклинического воспаления при некоторых патологических состояниях в этих возрастных категориях.

Информация относительно особенностей течения ряда патологических состояний у больных ИБС в старческом возрасте и роли провоспалительных цитокинов в этих процессах может способствовать более адекватной врачебной помощи соответствующим пациентам и повышению при этом их качества жизни.

Таким образом, диссертационная работа Тополянской Светланы Викторовны, направленная на изучение особенностей метаболических нарушений и значения субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей, представляет собой безусловно актуальное исследование и имеет важное научно-практическое значение.

**Степень обоснованности научных положений, выводов  
и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Тополянской Светланы Викторовны выполнена на современном методологическом уровне. Логика и структура исследования, наряду с выбором его методов определялись поставленной целью и перечнем задач по ее достижению. Задачи исследования логично вытекают из конкретной цели, четко сформулированы, отражают основные этапы проведенного исследования, адекватно обеспечиваются использованными методами исследования и репрезентативной выборкой наблюдений.

Для решения поставленных задач автор выполнил объемное клиническое исследование, включив в его различные разделы до 580 больных. На всех этапах работы были использованы современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Настоящее клиническое исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины, этическими принципами Хельсинской Декларации, а также Национального стандарта Российской Федерации по надлежащей клинической практике.

Обсуждение полученных результатов исследования проведено с анализом значительного числа оригинальных работ отечественных и

зарубежных авторов, опубликованных преимущественно за последние годы. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования, научно аргументированы и согласуются с целью и задачами исследования.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18 «Внутренние болезни» и областям исследования: п. № 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. № 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Выносимые на защиту положения обоснованы автором и дают исчерпывающее представление о концепции работы. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют целям и задачам исследования, убедительно аргументированы, основаны на результатах проведенных исследований. Обоснованность и достоверность результатов исследования, научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом научно-исследовательской работы, использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам, корректным анализом и соответствующей интерпретацией полученных данных.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Высокая степень достоверности полученных результатов базируется на выполнении научной работы в соответствии с единым планом клинического исследования, достаточной выборке обследованных больных, соответствии дизайна исследования поставленным целям и задачам (в том числе наличии групп сравнения в каждом из разделов представленной работы), применении широкого спектра современных высокочувствительных лабораторных и

инструментальных методов исследования, методов комплексной гериатрической оценки, а также использовании адекватных методов статистического анализа при обработке полученных данных. Высокий методический уровень исследования, включавший в себя корректные методы статистической обработки данных, позволил получить достоверные результаты и научно обоснованные выводы.

Автором впервые выполнены исследования по изучению роли провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа) при различной возраст-ассоциированной патологии, включая метаболические нарушения, у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. Продемонстрировано наличие субклинического воспаления с высокой частотой незначительного повышения уровня таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-6. Обнаружена важная роль субклинического воспаления в развитии ИБС, хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий в старческом возрасте и у долгожителей. Наряду с этим установлена взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов и различными метаболическими нарушениями.

Впервые проведен комплексный анализ состояния пуринового, липидного и углеводного обмена, минеральной плотности и метаболизма костной ткани, содержания и метаболизма жировой ткани, мышечной ткани, а также фактора роста соединительной ткани у больных ИБС в старческом возрасте. Такое исследование позволило обнаружить разнообразные особенности метаболических нарушений у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей.

Впервые на российской популяции долгожителей с ИБС продемонстрированы многочисленные особенности клинических и лабораторных параметров. В этой же возрастной группе больных подробно изучены метаболические нарушения и показана роль субклинического воспаления при различных патологических процессах.

Полученные в ходе проведенного исследования данные позволят в известной степени оптимизировать тактику ведения больных старческого возраста и долгожителей, страдающих ИБС.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертация Тополянской С.В. изложена на 426 страницах компьютерного текста. Представленная работа состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, 9 разделов результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего в себя 931 источник. Диссертация проиллюстрирована 57 рисунками и 242 таблицами.

Во введении автор обосновала актуальность диссертации, четко сформулировала цель и задачи исследования, представила степень разработанности темы, аргументировала научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, изложила основные положения, выносимые на защиту. Во введении отражена апробация и внедрение результатов научно-исследовательской работы, личный вклад автора и публикации по теме диссертации.

В обзоре литературы автор подробно освещает современные аспекты различных метаболических нарушений, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Наряду с этим подробно проанализирована роль субклинического воспаления в целом, а также фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-6 – в частности, при различных возраст-ассоциированных заболеваниях и патологических состояниях. Обзор данной литературы написан четко и квалифицировано.

В главе 2 приведены материал и методы исследования. В научно-исследовательскую работу включены больные со стабильным течением ишемической болезни сердца в старческом возрасте и долгожители. Дизайн исследования, разработанный с учетом запланированных задач, включал в

себя наличие групп сравнения по большинству изучаемых показателей, а также использование соответствующих методов – клинических (в том числе комплексную гериатрическую оценку), лабораторных (иммуноферментного анализа, иммунохемилюминесцентного и электрохемилюминесцентного метода), инструментальных (в частности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для анализа состава тела) и статистических. Все представленные методы адекватны поставленным задачам и не вызывают сомнений в их достоверности. Методы статистического анализа соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Число больных достаточно для проведения адекватного статистического анализа и обоснования выводов.

В главе 3 изложены результаты собственных исследований. В разделе 3.1 проанализированы распространенность гиперурикемии и ее роль при различных патологических состояниях у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. Дана подробная характеристика больных с гиперурикемией; в частности, представлены данные о гораздо большей распространенности гиперурикемии у женщин. Приведен детальный анализ взаимосвязей между избытком мочевой кислоты и различными клиническими и лабораторными параметрами, ключевыми из которых были азотемия и хроническая сердечная недостаточность.

Второй раздел «Результатов собственных исследований» посвящен изучению липидного состава крови у 580 больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. В рамках данной научно-исследовательской работы у долгожителей обнаружено более низкое содержание холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, по сравнению с пациентами в возрасте 75-79 лет. Более значимое снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности зарегистрировано у больных, никогда не получавших статины.

В разделе 3.3 подвергнута анализу роль лептина при различной патологии у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. По

данным проведенного исследования отмечена высокая распространенность патологического содержания лептина в крови изученных больных. Убедительно показано, что гиперлептинемия обладает не только негативным влиянием на различные патологические состояния (прежде всего, на различные метаболическими нарушения), но может оказывать и протективное действие в отношении минеральной плотности костной ткани, анемии и ХСН.

В следующем разделе представлены результаты исследования нарушений углеводного обмена у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. Продемонстрирована высокая (22,2%) распространенность сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе в группе из 580 больных ИБС старческого возраста и долгожителей. Обнаружено, что у пациентов старческого возраста и у долгожителей с ИБС наблюдается более легкое, чем у пожилых больных, течение сахарного диабета с более низкими показателями гликемии, глюкозурии, индекса массы тела и с меньшей выраженностью дислипидемии.

В разделе 3.5 автором приведены результаты изучения композиционного состава тела у долгожителей с ИБС. Как показано в рамках данного исследования, у долгожителей достаточно часто определяются избыточная масса тела или ожирение I степени, а также нормальная минеральная плотность костной ткани и отсутствие саркопении. В ходе настоящей работы установлены достоверные взаимосвязи между содержанием жировой и тощей ткани, а также минеральной плотностью костной ткани, с одной стороны, и мышечной силой, и выраженностью старческой астении – с другой. При изучении остеопороза у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей установлена взаимосвязь между показателями минеральной плотности костной ткани и функциональной активностью больных.

В разделе 3.7 отражены результаты изучения фактора роста соединительной ткани у больных ИБС в старческом возрасте, которые

свидетельствуют об отсутствии значимой взаимосвязи этого фактора с какими-либо патологическими состояниями в этой группе пациентов.

Заключительные разделы главы «Результаты собственных исследований» посвящены изучению субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. В ходе данного научного исследования продемонстрирована высокая частота повышения содержания провоспалительных цитокинов, что не сопровождалось клиническими признаками воспалительной реакции. Установлена достоверная взаимосвязь между повышением провоспалительных цитокинов и сердечно-сосудистой патологией (прежде всего, ИБС и хронической сердечной недостаточностью). Вместе с тем обнаружено, что смертность больных с повышенным содержанием фактора некроза опухоли-альфа была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным его уровнем.

В настоящем исследовании показано также, что метаболические нарушения (прежде всего, гиперурикемия и дислипидемия) имеют прогностическое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии (особенно хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий). В то же время при гиперурикемии и дислипидемии найдено существенное повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови.

В главе «Обсуждение» проведен целенаправленный анализ полученных результатов. Эти данные сопоставлены с показателями, полученными различными исследователями за последние годы. Углубленное обсуждение полученных результатов свидетельствует о глубоком понимании автором изучаемой проблемы и владении полученным материалом.

В разделе «Заключение» обобщены выполненные исследования, проанализированы их основные результаты с учетом опубликованных ранее работ и обсуждены перспективы дальнейших исследований субклинического воспаления при различной патологии у лиц старческого возраста и долгожителей, а также оптимизации тактики ведения больных старческого



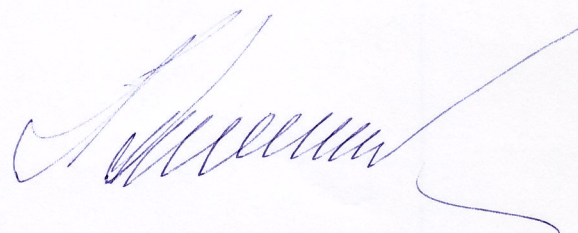
отражена обобщающая характеристика работы. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Тополянской Светланы Викторовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в изучении особенностей течения ИБС в старческом возрасте и у долгожителей, а также роли субклинического системного воспаления при различной возраст-ассоциированной патологии, что соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 г. № 426), ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры поликлинической  
терапии ФГБОУ ВО «Московский  
государственный медико-стоматологический  
университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России



Лазебник Леонид Борисович

Подпись доктора медицинских наук, профессора  
Лазебника Л.Б. заверяю:

Ученый секретарь МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Заведующий кафедрой госпитальной терапии №1  
лечебного факультета, заслуженный врач России,  
Лауреат Премии Правительства РФ, Заслуженный  
работник высшей школы РФ, доктор медицинских  
наук, профессор



Васюк Ю.А.

«30» августа 2022 г.